

ANNÉE 1934

N°

2

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ivan St. BAKARDJIEFF

Né le 11 Décembre 1905, à Aïtos (Bulgarie)

La
LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE
à
Polynucléaires neutrophiles

Président de Thèse : M. A. CLERC, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, RUE CUJAS
PARIS (5^e)

1934

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ivan St. BAKARDJIEFF

Né le 11 Décembre 1905, à Aïtos (Bulgarie)

La
LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE
à
Polynucléaires neutrophiles

Président de Thèse : M. A. CLERC, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5^e)

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	LÉON BERNARD.
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie n. médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART D'ALLAINES
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiâtrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBFRLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHT Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Obstétrique	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N...
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Dont toute une vie de labeur et
de sacrifices me vaut aujourd'hui
l'honneur d'être ce que
je suis.*

*Puisse ce travail, combien modeste,
leur assurer que leur exemple
n'est pas perdu et leur apporter
un peu de ce bonheur et de cette paix
auxquels ils ont droit après une
existence si bien remplie.*

JOT A

A MA FEMME

*Bien faible témoignage de mes
sentiments profonds.*

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CLERC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

MÉDECIN DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Docteur E.-P. WEIL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL TENON

*Qui nous inspiré ce travail, en
témoignage de notre recon-
naissance pour son brillant
enseignement clinique et pour
la bienveillance avec laquelle
il nous a toujours accueilli
dans son service.*

A Monsieur le Docteur ISCH-WALL

ASSISTANT A L'HÔPITAL TENON

*Hommage respectueux et recon-
naissance pour l'aide complai-
sant qu'il nous a apporté dans
ce travail.*

A MES MAITRES

DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAITRES

DES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Choisir un sujet de thèse et le mener à bien!

Tâche bien ardue pour le jeune étudiant dont la bonne volonté n'égale que l'inexpérience.

Heureusement pour lui, des Maîtres bienveillants sont là, pour le guider et lui prodiguer leurs précieux conseils.

C'est pourquoi nous ne voudrions pas écrire un mot de notre thèse avant d'avoir remercié sincèrement notre Maître, M. le docteur E. Weil, médecin de l'hôpital Tenon, pour toutes les marques d'intérêt qu'il nous a prodigués et pour nous avoir fourni les directives nécessaires à la conduite de notre travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour sa complaisance jamais lassée et pour toutes les facilités qu'il nous a donné dans son service. C'est de tout notre cœur que nous lui disons « Merci ».

En choisissant pour sujet « La leucémie à polynucleaires », nous ne nous sommes pas proposées d'apporter par exemple des données originales et nouvelles; nous avons voulu simplement essayer de grouper et de mettre au point les divers travaux parus sur cette question, sous forme d'une étude suivie de la maladie.

INTRODUCTION

La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles est une forme nouvelle de leucémie myélogène jusqu'ici non classée ou plutôt mal interprétée.

Elle est caractérisée par l'absence de l'hyperleucocytose bigarrée, si spéciale à la leucémie myélogène et par son remplacement par une hyperleucocytose polynucléée adulte, et de plus par l'absence de l'anémie, ou une légère diminution du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine avec valeur globulaire presque normale.

Sa bénignité au début d'une part, la présence constante d'une formule sanguine se rapprochant de la normale d'autre part, ont soulevées de nombreuses discussions cliniques en ce qui concerne les rapports des leucémies à polynucléaires et des splénomégalies aleucémiques.

Dans le service de notre Maître, le docteur E. Weil, il nous a été permis de recueillir deux observations au sujet de cette curieuse et rare forme de leucémie, qui font l'objet de ce travail.

HISTORIQUE

L'histoire des leucémies s'est constituée plus rapidement que celle des anémies, parce que les organes leucopoïétiques rate et ganglions ont, par leur hypertrophie, attirée dès le début, l'attention des histologistes, tandis que la pathologie de la moëlle osseuse, organe hématopoïétique par excellence a pendant longtemps et malgré les travaux de Neumann, été ignorée ou méconnue.

Néanmoins, l'étude des leucémies a passé par plusieurs phases successives, qui correspondent aux progrès de la technique hématologique et qu'on peut diviser en plusieurs périodes.

La première date de Virchow et correspond à la période où l'étude du sang se réduisait à peu près à la simple numération. La division des leucémies était alors purement clinique et l'on distinguait surtout une forme splénique et une forme ganglionnaire.

La seconde période date d'Ehrlich et pourrait être appelée période hématologique. En effet, pour cet auteur, ce sont les formules sanguines qui font la base de la classification. Il divise l'appareil hématopoïétique en « tissu myéloïde » et en « tissu lymphoïde ». A ces deux tissus normaux correspondent deux types

hématologiques de leucémies, la forme myéloïde de la forme lymphoïde.

La troisième période, toute récente, date du moment où Pappenheim admet, que dans les leucémies tout l'appareil hématopoïétique est lésé, et que de plus chaque organe est intéressé pour son propre compte et non par métastase (Dominici), mais dans un cas on observe une prolifération du tissu myéloïde; dans l'autre, du tissu lymphoïde.

Plus tard, on a établi en effet qu'à chaque altération morphologique observée dans le courant sanguin, correspond une altération particulière du système hématopoïétique.

Autrement dit, cette altération du sang n'est que le miroir fidèle de processus pathologique qui se passe dans les organes hématopoïétiques, c'est-à-dire la prolifération myéloïde qui se fait au sein des organes hématopoïétiques se traduit par l'apparition dans le courant sanguin de nombreuses cellules myéloïdes jeunes.

C'est bien la règle habituelle, mais celle-ci comporte des exceptions. Il peut ne pas y avoir de passage des types cellulaires pathologiques dans le torrent circulatoire; le sang peut rester normal, ou n'avoir que des anomalies discrètes, qualitatives en quelque sorte.

Il en est ainsi pour les myéloses aleucémiques et les myéloses leucémiques à polynucléaires que nous voulons décrire aujourd'hui. Ce sont là des faits admis, encore que nous ignorions pourquoi les leuco-

cytes, tantôt passent, tantôt ne passent pas de centres dans les vaisseaux; de même que nous ne sachions rien du mécanisme de cet exode. D'autre part, on peut ne trouver dans le sang périphérique qu'une leucocytose adulte ou subadulte, alors que les centres sont uniquement formés d'une prolifération cellulaire jeune, fait démontré par la ponction de la rate et l'autopsie. Pour signaler l'absence du symptôme hématologique dans ces formes de myéloses, les différents auteurs les ont décrites sous des noms différents. Ainsi encore en 1865, Conheim a décrit un cas de cette nature sous le nom « Pseudo-leucémie ».

Pappenheim, le grand hématologue allemand qui niait au début l'existence de cette forme de leucémie, plus tard a dû revenir sur cette erreur, des cas ayant été rencontrés, qui sans présenter le syndrome sanguin, montraient en tout et pour tout au point de vue clinique et surtout histo-pathologique, les caractères d'une myélose qu'il a décrit sous le nom de « myélose aleucémique ».

Déjà, en 1903, Banti, s'appuyant sur des observations personnelles admettait la « pseudo-leucémie myéloïde ».

Il signalait sous ce titre des cas publiés par Michaelis, Arneth, Rathéry, Nouverek, etc.

En 1908, Hirschfeld réunit tous les cas publiés dans la littérature mondiale, en les complétant de quatre cas personnels et d'une critique judicieuse, tant clinique qu'histologique, il constata, pour toute une série des cas publiés sous des noms variés, qu'il s'agis-

sait toujours de la même « myélose-aleucémique ». C'est-à-dire une myélose dans laquelle le passage des cellules myéloïdes dans le courant sanguin est nul ou à peu près nul.

Plus tard, en 1921, Aubertin et Giroux avaient essayé de résoudre le problème de la leucémie avec polynucléose-éosinophilique sans aboutir à aucun résultat affirmatif. Ils s'étaient demandé si elle existe.

En 1926, Goia (Roumanie) vient de confirmer la myélose aleucémique par une observation où la maladie a abouti fatalement dans son évolution à la myélose leucémique classique.

Tout récemment, en 1931, Chalier et Levrat ont consacré un travail à la grande éosinophilie sanguine où ils parlent naturellement de la leucémie à éosinophiles. Ces considérations multiples donnent quelque importance à chaque cas nouveau, surtout lorsque l'évolution même de la maladie vient confirmer l'identité de la myélose leucémique et de la myélose aleucémique.

Et nous arrivons pour terminer à l'œuvre de notre Maître E. Weil, qui depuis plusieurs années et dans des publications nombreuses a montré tout l'intérêt sémiologique et diagnostique de ce contraste entre l'image sanguine et la prolifération cellulaire dans les organes hématopoïétiques, observé dans certains cas.

Encore en 1905, E. Weil et A. Clerc, en étudiant la leucémie myélogène chez le chien, ont été étonnés de voir que la polynucléose qu'ils trouvaient dans le

sang, ne se retrouvait pas au niveau de la moelle et des autres organes hématopoïétiques, et les auteurs disaient : « Il est légitime de soupçonner sinon de démontrer le rapport de dépendance, qui unit les deux processus. En tout cas, il s'agit d'un syndrome nouveau pour la pathologie animale et qui sans doute s'observera un jour en pathologie humaine. »

ETUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE

La leucémie myélogène à polynucléaires est une affection rare; on en trouve environ 15 à 20 cas dans la littérature, publiés sous différents titres. La fréquence absolue de la maladie est difficile à apprécier étant donnée surtout le grand nombre des cas méconnus faute d'examen hématologique. C'est surtout une maladie de l'âge adulte qui s'observe généralement entre 30 et 65 ans, comme il est montré par nos observations. Elle devient rare après cet âge. Mais il est assez fréquent que des sujets âgés de moins de 30 ans soient atteints, comme cela se trouve dans notre observation II.

Enfin au-dessous de 20 ans elle devient tout à fait exceptionnelle.

Nous ne savons rien sur les causes prédisposantes de cette forme nouvelle de leucémie, comme pour les leucémies en général. La syphilis et la tuberculose ne semblent pas avoir d'importance étiologique. Parfois les leucémiques font remonter le début de leur mala-

die à un traumatisme de la région splénique, mais il est permis de penser que la splénomégalie existait déjà, et que le malade n'a remarqué ce traumatisme que parce que sa rate était particulièrement douloureuse et sensible. Mais il est une cause prédisposante qui nous semble et par sa fréquence clinique et par son intérêt pathogénique devoir être mise en avant, c'est le paludisme. Peut-être, les lésions hémolytiques d'une part, hyperplasiques d'autre part, que provoque la Malaria sont-elles le véritable point de départ d'une hyperplasie qui évolue plus tard vers le type myéloïde. Ce n'est là qu'une hypothèse; néanmoins il convient de signaler la fréquence de cette affection, qui frappe la rate d'une façon si élective et la prépare peut-être à subir le processus myéloïde.

SYMPTOMATOLOGIE

Comme nous ne savons pas grand chose sur l'étiologie, l'intérêt majeur est de bien connaître la symptomatologie, ce qui permettra l'individualisation clinique de la maladie et surtout de faire un diagnostic précoce.

Signes généraux

La maladie n'a presque jamais une allure aigüe, sa marche est toujours chronique. Le début est difficile à préciser. Le sujet ne sent à ce moment que quelques

douleurs vagues dans l'hypochondre gauche, avec une pesanteur et de la gêne particulière. L'état général est bien conservé au début, de façon que la banalité de ces phénomènes fait qu'il est rare de voir le malade à cette période-là. Ce n'est qu'au moment de l'apparition de la tumeur splénique dans l'hypochondre gauche, que l'attention du malade est attirée sur les symptômes déjà plus précis dans leur localisation. Avec le progrès de la maladie, si un traitement radiothérapique n'est pas institué, l'amaigrissement et la faiblesse s'installent. Le sujet commence alors à se cachectiser et l'évolution de la maladie passe à la forme de leucémie banale qui se termine par la mort. Les symptômes généraux et locaux sont de façon succincte semblables sinon identiques à ceux de la leucémie myélogène ordinaire. Ce n'est que les symptômes hématologiques qui sont tout à fait différents.

Signes locaux

a) *Hypersplénomégalie.* — Le sujet est porteur d'une rate énorme qui a subie une hypertrophie homéomorphe. Vu l'insidiosité de l'affection, la rate atteint souvent la fosse iliaque et la ligne médiane de l'abdomen, au moment, quand le sujet se décide à consulter. Cette rate est ferme et non dure comme dans les splénomégalias chroniques inflammatoires où l'organe est sclérosé.

b) *Existence fréquente d'un gros foie.* — Presque

toujours, on trouve en même temps que la grosse rate un gros foie débordant les fausses côtes de plusieurs travers de doigts. L'organe est ferme et non dur à la palpation, non déformé et indolore. Cet aspect du foie et de la rate permettent déjà à eux seuls d'orienter le diagnostic vers l'existence éventuelle d'une leucémie myélogène.

c) *Pauvreté des signes fonctionnels.* — Comme dans la leucémie ordinaire, pas de douleurs, sauf quand la rate énorme plosé, détermine de la pesanteur dans le flanc gauche ou de la gêne dans les mouvement et l'effort. La digestion peut aussi être pénible. Cependant, on peut trouver en la recherchant, comme dans le cas d'Hirschfeld, de la sensibilité sternale à la pression.

d) *Signes négatifs.* — Comme dans la leucémie ordinaire, il n'existe pas de troubles circulatoires portés, pas de balonnement du ventre, pas d'ascite, pas de circulation collatérale. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés.

e) *Absence de commémoratifs.* — L'interrogatoire du malade, l'étude des antécédents personnels ou héréditaires ne donnent aucune explication de cette spléno-hépatomégalie, comme cela est habituel dans la leucémie myélogène.

Signes hématologiques

L'examen du sang ne montre pas le tableau de la leucémie myélogène qu'on pensait trouver. On est

étonné de constater une anémie légère ou moyenne suivant le moment de l'évolution. 3.000.000 (Hirschfeld), 3.500.000 (Obs. I, Obs. Rathery), 4.300.000 (Obs. II). La diminution de l'hémoglobine est proportionnelle, la valeur globulaire restant voisine de l'unité. Les lésions anémiques des globules rouges sont banales. La leucocytose sanguine est considérable. Elle est de 35.000, 29.000, 41.400, 45.000 dans les observations rapportées. Elle est durable avec tendance à l'accroissement. Disons immédiatement qu'une telle leucocytose est tout à fait anormale dans les splénomégalias chroniques primitives, qui ne s'accompagnent guère de leucocytose et au cours desquelles la leucopénie est au contraire fréquente. Cette hyperleucocytose est de type polynuclé. Le pourcentage est de 77, 79, 79, 80 %, dans les cas rapportés. Cette polynucléose est de type adulte, sans déviation du type normal. Une réaction myéloène légère est fréquente, constituée par des myélocytes neutrophiles : 3 %, 2 %, 1 à 5 %. Hirschfeld n'en signale pas dans son cas. Parfois on trouve une forte proportion de métamyélocytes neutrophiles, qui soulignent la réaction myéloïde, pouvant aller de 4 à 10 %. Les mononucléaires qui sont en proportion relativement faible, sont en réalité augmentés de façon absolue. Ce sont des moyens et des grands mononucléaires principalement. Enfin on trouve une faible proportion des polyéosinophiles ou basophiles. Leur proportion augmente avec l'évolution de l'affection. Très souvent on constate l'existence d'une forte réaction des globules rou-

ges nucléés de 1 à 9 %. Hrischfeld et E. Weil signalent leur présence dans leurs observations. Ce sont généralement des normoblastes comme dans la leucémie ordinaire avec des âges différents. On rencontre aussi plus rarement des mégaloblastes. Tels sont les caractères de l'affection : ils permettent à notre avis de reconnaître la nature de la splénomégalie en cause, et de faire ainsi un diagnostic complet et satisfaisant.

FORMES CLINIQUES

La leucémie myélogène à polynucléaires est une leucémie chronique et revêt presque toujours le type splénique pur que nous décrivons aujourd'hui dans notre travail. Au point de vue clinique cette variété de leucémie se présente sous plusieurs formes. Nous décrirons ainsi successivement : la forme préleucémique, puis les formes de passage et enfin quelques formes rares ou exceptionnelles (forme sans splénomégalie de début et forme sans splénomégalie lors de la récurrence d'une leucémie myélogène).

Forme préleucémique.

Le Docteur P.-E. Weil, ayant l'occasion d'examiner à plusieurs reprises le sang de leucémiques tout à leur début, avant même l'apparition de la rate, attire l'attention sur la présence à ce moment, d'une formule leucocytaire caractérisée par la prédominance d'une polynucléose adulte. Il s'agit bien là, semble-t-il, d'une forme de leucémie à polynucléaires que l'on peut pour ainsi dire considérer comme un stade préleucémique de la leucémie myélogène banale; surtout, lorsque l'évolution même de la maladie vient de confirmer l'identité des processus.

Forme de passage.

Très souvent, d'après les constatations de notre Maître P.-E. Weil, quand on traite par la radiothérapie une leucémie ordinaire, une amélioration se produit bientôt, caractérisée par la diminution de volume de la rate et la leucocytose.

Celle-ci passe par exemple de 250.000 à 75.000. A ce moment, la formule, qui pouvait au début être de 40 % de polys, de 40 % de monos granuleux, et de 20 % de monos, montre 75 à 80 % de polys ou de métamyélocytes neutrophiles avec seulement 4 à 5 % de myélocytes.

Le traitement a réalisé ainsi une forme en quelque sorte secondaire de la leucémie myélogène à polynucléaires.

Cette forme secondaire disparaît ensuite par retour du sang et des organes à l'état normal si l'amélioration thérapeutique continue. Elle s'évanouit aussi par reprise de l'état anormal du sang lorsque le traitement est interrompu et que la maladie recommence à évoluer.

Forme sans splénomégalie de début.

C'est une forme exceptionnelle d'après nos connaissances actuelles; on ne la trouve qu'au hasard des examens hématologiques. Il n'y a, jusqu'à l'heure actuelle, qu'une seule observation, publiée par P.-E. Weil sous le titre « Leucémie myélogène à polynucléaires sans splénomégalie ». Cette forme est carac-

térisée par une leucocytose énorme à prédominance de polynucléaires avec présence de divers types de myélocytes granuleux et de globules rouges nucléés, et d'autre part, par une absence de tuméfaction appréciable de la rate et du foie.

L'action des Rayons X, de l'injection des substances radioactives, des sels de Thorium, modifie la formule sanguine très rapidement et permet d'affirmer la nature leucémique de cette leucocytose.

Forme sans splénomégalie lors de la récurrence.

La leucémie myélogène à polynucléaires sans rate se voit encore comme forme de début d'une récurrence de leucémie myélogène ordinaire, guérie en apparence après un traitement radiothérapique, qui a fait disparaître la rate et rendu le sang normal. Lorsqu'on se donne la peine de surveiller de façon minutieuse, les sujets guéris, par de fréquents examens de sang, pratiqués au moins tous les quinze jours, on voit chez ces malades, la leucocytose reparaitre d'abord polynucléée, puis myélocytaire, précédant de façon plus ou moins longue la splénomégalie.

Dans tous les cas considérés, que ce soit l'une ou l'autre de ces formes cliniques, la leucémie à polynucléaires, se distingue toujours nettement des autres myéloses. Elle est toujours caractérisée par les images discordantes du sang et des organes hématopoïétiques en ce qui regarde la série blanche, justifiant pour une bonne part les particularités de cette affection.

MARCHE ET EVOLUTION

La leucémie myélogène à polynucléaires débute insidieusement, si bien qu'on ne peut en préciser la phase initiale. Lorsque le diagnostic peut être posé, la maladie est déjà constituée depuis un temps impossible à déterminer. Sa marche est progressive. Elle est relativement plus bénigne et a une évolution plus lente que la leucémie myélogène ordinaire. Le fait que les cellules pathologiques sont capables d'évoluer et de donner dans le sang des formes adultes prédominantes, est une raison de bénignité et explique vraisemblablement cette évolution. C'est là un fait semblable à ceux qu'on observe pour les néoplasies épithéliales où la typicité cellulaire, la reproduction des formes normales sont symptomatiques d'une moindre gravité. Mais cette forme morbide n'étant qu'une forme évolutive; on voit à un moment donné la leucocytose polynuclée se compléter, s'enrichir en myélocytes, la leucémie polynuclée perdre ses caractères, se transformer en leucémie banale ou en leucémie aiguë et prendre alors une évolution à marche plus rapide.

Son caractère de moindre malignité n'est donc que transitoire et momentané.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions de la leucémie intéressent les organes hématopoïétiques, c'est-à-dire : la rate, le foie, la moëlle osseuse.

Lésions de la rate.

L'hypertrophie énorme de la rate est le fait qui frappe dès l'abord à l'autopsie; elle forme une masse qui occupe toute la partie gauche de l'abdomen et qui est généralement unie au diaphragme et aux organes voisins par des adhérences fibreuses plus ou moins fortes.

Son poids, qui atteint le plus souvent 2, 3, 4 kilogr., peut s'élever même au-dessus. La forme de l'organe est généralement régulière et rappelle celle de la rate normale.

La rate est homogène et dure, sa surface est lisse, non bosselée, blanchâtre et grisâtre, et présente souvent des néomembranes, peu épaisses où des taches blanchâtres répondant à des infarctus. A la coupe elle présente une coloration rouge foncé;

Histologiquement les altérations sont différentes selon le moment où l'on fait l'autopsie.

1) Si l'affection est relativement peu avancée dans son évolution, si la rate n'est pas encore très volumineuse, on trouve des lésions typiques et pures de l'hyperplasie myéloïde.

Les follicules sont atrophiés. La pulpe a subi une transformation myéloïde totale. Les corpuscules de Malpighi ont disparu et la rate est formée d'une nappe cellulaire homogène; la pulpe est uniquement constituée par des cellules myéloïdes tassées les unes contre les autres, séparées cependant par un très fin réticulum à peine visible.

A un fort grossissement on voit que ces cellules sont surtout des cellules mononuclées à gros noyau clair vésiculeux, à fin réseau de chromatine et à granulations protoplasmiques. On trouve également des polynucléaires ainsi que des nombreuses formes de transition. Quant aux cellules non granuleuses, elles sont relativement peu nombreuses, moins nombreuses que dans les coupes de moëlle rouge normale. On peut mentionner aussi la présence, dans certains cas rares, d'un élément fort important et caractéristique du tissu myéloïde : le mégacaryocyte.

2) Si la leucémie est plus avancée dans son évolution et si la rate a eu le temps d'atteindre un volume plus considérable, à la lésion pure de début viennent s'ajouter des phénomènes macrophagiques d'une part, un léger degré de sclérose, d'autre part.

Ici encore la transformation myéloïde est totale et complète et l'hypertrophie est telle, que même sur

de larges coupes on ne retrouve plus que difficilement de traces du tissu lymphoïde étouffé par l'hypertrophie pulpaire.

Lésions du foie.

Le foie est gros, élargi transversalement, lisse et pâle, parsemé de traînées grisâtres. Il est mou et non cirrhotique, sa surface est d'un jaune grisâtre différent de la teinte des foies dégénérés et des foies stéatósés; à la coupe, il présente la même teinte à peu près homogène, sans lymphomes localisés, sans « tumeurs ».

Histologiquement, les altérations sont caractérisées par une infiltration myéloblastique diffuse dans et entre les acini, et marquée surtout au niveau du tissu conjonctif. Cette infiltration est si considérable que parfois le tissu hépatique est à peine reconnaissable. Les cellules hépatiques sont en général comprimées et dégénérées et leur taille est très réduite. En résumé, d'après P. Ménétrier et Aubertin, l'infiltration leucémique du foie est diffuse et considérable au lieu d'être localisée et plus ou moins discrète, comme il arrive souvent dans la leucémie lymphatique. Elle semble s'expliquer assez facilement par la richesse de cette glande en capillaires par ce fait que le foie est placé comme un filtre entre la veine splénique et la circulation générale et que tous les leucocytes produits par la rate, c'est-à-dire la majorité, doivent traverser le foie où ils sont en grande partie arrêtés dans ses capillaires.

Lésions de la moëlle osseuse.

La moëlle diaphysaire dans la leucémie myéloïde, au lieu d'être rouge comme chez les sujets sains, est grise ou gris blanchâtre.

Elle est relativement dure et consistante, et ne prend une légère teinte rougeâtre qu'après exposition à l'air. La moëlle osseuse de la leucémie myéloïde, présente toujours des altérations; elle est, en effet, constituée par un hyperplasie à prédominance leucocytaire. Les sinus veineux sont considérablement dilatés et sont remplis de myéloblastes, qui remplacent presque en totalité les érythrocytes.

Une grande partie du tissu lymphoïde qui forme les intervalles séparant les sinus veineux s'atrophie et disparaît ou se présente en travées très étroites entre les sinus dilatés et bourrés de myéloblastes. Les cellules adipeuses ont presque complètement disparu.

A un fort grossissement, ou sur frottis, on trouve surtout de gros myélocytes avec prédominance constante des neutrophiles, qui manquent dans le sang. Les polynucléaires sont à peu près introuvables.

PATHOGENIE

Quelle est la cause de cette myéломatose si spéciale, qui produit a leucémie à polynucléaires et les autres leucémies?

L'enquête étiologique ne révélant aucune cause, on cherche actuellement à résoudre ce problème en se basant sur différentes théories.

A) *Théorie néoplasique.*

La leucémie serait un cancer du sang et des organes hématopoïétiques. Cette conception est admise par la plupart des auteurs depuis les travaux de Banti, Marchand, Pappenheim, Sternberg et Masson. Ainsi, la leucémie myélogène, tumeur d'origine hématopoïétique, provoquant d'une part une hyperplasie cellulaire et d'autre part un amaigrissement progressif, se comporterait comme une tumeur maligne.

D'après Hirschfeld et V. Ball, pour comprendre la pathogénie des leucémies, il faut savoir que les organes hématopoïétiques sont normalement constitués par deux tissus : d'une part, le tissu lymphoïde (lymphocytes et mononucléaires), d'autre part, le tissu

myéloïde (myélocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles, mégacaryocytes et cellules sanguines primitives).

Selon la théorie d'Erlich longtemps classique, il y aurait une dualité de nature des organes hématopoïétiques : d'un côté, la moëlle rouge, caractérisée par le tissu myéloïde, d'où dérivent les leucocytes polynucléaires et les hématies du sang; de l'autre, les organes lymphatiques ou lymphoïdes (rate, thymus, ganglions lymphatiques), constitués par le tissu lymphoïde, d'où proviennent les leucocytes mononucléaires du sang et de la lymphe.

A cette conception dualiste d'Ehrlich, Dominici oppose celle de l'unité de structure des tissus hématopoïétiques, qu'il a mise en évidence par ses travaux.

Pour lui, normalement, tissu myéloïde et lymphoïde sont mélangés dans les organes hématopoïétiques. Dans la moëlle osseuse, il existe en effet un reste de tissu lymphoïde et du tissu myéloïde avec des mégacaryocytes.

D'après Dominici, le tissu myéloïde, qui disparaît d'habitude vers l'âge adulte, des organes hématopoïétiques autres que la moëlle osseuse, peut reprendre sous diverses influences. Qu'une excitation pathologique, un processus infectieux ou toxique, qui réclame des polynucléaires, une anémie qui réclame des hématies nouvelles, viennent à se produire, on voit à ce moment réapparaître le tissu myéloïde dans les organes hématopoïétiques autres que la moëlle.

C'est ce que Dominici appelle « la réviviscence myéloïde ».

Actuellement, les états leucémiques sont considérés par certains auteurs, comme des processus néoplasiques cancéreux.

Le professeur V. Ball pense qu'il est rationnel d'admettre que les éléments myéloïdes, rencontrés dans le foie et la rate, au cours de la leucémie myéloïde, représentent des métastases du tissu myéloïde en prolifération anormale et en quelque sorte néoplasique. La leucémie myéloïde à polynucléaires peut donc être considérée comme une forme de cancer myéloïde de la moëlle osseuse qui, contrairement à la leucémie myéloïde ordinaire, ne se généralise pas au sang. C'est ce dernier fait qui cause les images discordantes du sang et des organes hématopoïétiques qu'on rencontre dans la série blanche.

D'après E. Weil et A. Clerc, cette discordance entre la rate et la moëlle osseuse, remplie des éléments habituels à la leucémie myéloïde et les polynucléaires du sang, conduit à admettre, que les cellules immatures se transforment dans le torrent circulatoire en éléments adultes.

Peut-être convient-il de tenir compte du phénomène que Merklen et Wolf ont appelé « la libération globulaire », autrement dit, du décollement qui sépare les hématies et les leucocytes des centres hématopoïétiques et dont le seuil régit le degré de maturation des cellules à leur sortie.

B) *Théorie hyperplasique.*

D'après Ménétrier et Aubertin, la myélomatose diffuse qui est le substratum de la leucémie myéloïde, doit être considérée comme une hyperplasie et non comme une néoplasie.

Une néoplasie vraie, un cancer, est en effet constitué par la prolifération indéfinie et infectante d'un seul élément anatomique, généralement indifférencié.

Dans l'hyperplasie au contraire, plusieurs types cellulaires, souvent hautement différenciés et ne présentant d'autre signe de métatypie qu'une légère hypertrophie morphologique, prolifèrent ensemble.

Tel est le cas de la leucémie myéloïde à polynucléaires, où plusieurs types anatomiques hautement différenciés (myélocytes, polynucléaires, globules nucléés), prolifèrent ensemble, et reproduisent un tissu à peu près identique au tissu myéloïde normal.

Cette hyperplasie typique du tissu myéloïde n'est qu'une hyperplasie diffuse de tout le système hématopoïétique. Elle est constituée par des leucocytes. Elle ne détruit aucunement les tissus environnants et n'infecte l'organisme que d'une manière tout à fait spéciale, sous forme d'envahissement diffus intra-capillaire et par l'intermédiaire du sang qui charrie en quantité énorme des polynucléaires adultes provenant des cellules jeunes, embryonnaires, qui restent localisées dans les organes hématopoïétiques.

C) *Théorie infectieuse.*

Depuis Türk, Bloch, Hirschfeld, Tobias, Sabrazès, Decastelle, Jousset, on sait que les inoculations du sang des leucémiques ou de pulpe splénique à l'animal ou même à l'homme, ne produisent rien qui ressemble à une leucémie. Donc, il semble qu'il ne s'agit pas d'une lésion spécifique de l'appareil hématopoïétique dû à l'action d'un agent déterminé et spécifique.

Faut-il au contraire, considérer cette lésion spléno-médullaire comme une réaction indirecte à une infection quelconque qui aurait disparu au moment où nous observons les malades et qui aurait mis en branle une réaction en apparence disproportionnée avec sa cause?

On sait, d'après E. Weil, que la variole détermine chez l'homme adulte une ébauche de transformation myéloïde de la rate. On sait, d'autre part, que Dominici et Rubens-Duval ont produit expérimentalement par inoculation, une forme hypertrophique de tuberculose splénique avec transformation myéloïde.

Mais il y a loin de cette myélomatose aleucémique, localisée et purement réactionnelle, à la myélomatose hyperleucémique généralisée, envahissante et progressive, que constitue la leucémie myéloïde.

En somme, tous les travaux faits sur cette question, aussi bien en France qu'à l'étranger, n'ont abouti à aucun résultat positif.

Et il vaut mieux avouer que nous ne savons rien de la pathogénie de la leucémie myéloïde, comme d'ailleurs de celle de toutes les myélomatoses.

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC, TRAITEMENT

DIAGNOSTIC

La leucémie myélogène à polynucléaires est constituée cliniquement par l'association d'une splénomégalie avec une polynucléose sanguine quantitative assez élevée mais qualitativement presque normale. Il en résulte qu'on pourra avoir à discuter le diagnostic de leucémie à polynucléaires chaque fois qu'on se trouvera en présence d'une splénomégalie chronique, accompagnée d'une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire 70-80 %, avec quelques myélocytes 2 à 3 %, et parfois quelques rares globules rouges nucléés; le diagnostic est évident dans les cas rares, où, dès le début le tableau symptomatique décrit précédemment est au complet et l'examen sanguin caractéristique.

Mais il est, au contraire, extrêmement délicat, lorsque la leucocytose ne dépasse pas 40.000 et surtout quand elle oscille autour de 25.000, et était restée jusque là méconnue. Il se heurte parfois à des réelles difficultés, lorsque les cellules jeunes échappent à

l'examen microscopique où n'existent qu'en nombre inappréciable. La présence inconstante d'ailleurs, d'une faible proportion de myélocytes ne suffit pas à faire reconnaître la nature de la splénomégalie (les grosses rates inflammatoires pouvant s'accompagner d'une légère myélocytose), si l'on n'attache pas l'importance qui convient à la leucocytose polynuclée. Ce qui donne la valeur à celle-ci, c'est que les rates inflammatoires ont un sang d'ordinaire leucopénique. Jusqu'ici les cas opérés l'ont été sans qu'un diagnostic exact ait été porté et ont été qualifiés secondairement à tort de splénomégalie myélogène aleucémique, de myéolse aleucémique, alors que c'étaient en réalité des cas de leucémie véritable myélogène, mais à polynucléaires, susceptibles d'amélioration prolongée comme nous allons le démontrer, par la radiothérapie. La leucémie myélogène à polynucléaires peut être confondue et doit être différenciée de toutes les grosses rates chroniques.

Mais ces splénomégalies primitives s'accompagnent moins constamment dès le début d'hypertrophie hépatique, les organes sclérosés sont plus durs, elles provoquent plus de signes fonctionnels et on n'y trouve jamais (à moins d'une infection patente), une énorme leucocytose polynuclée avec réaction myéloïde.

Certes, une réaction myéloïde plus ou moins discrète est fréquente dans toutes les splénomégalies primitives. Mais une réaction myéloïde de 2 à 5 % dans une leucocytose de 4 à 8.000 globules blancs est toute

différente d'une réaction de même taux dans une leucocytose de 20 à 50.000.

Souvent ce n'est qu'un diagnostic d'autopsie, comme dans les cas de Hirschfeld et de Rathery, les signes hématologiques étaient peu nets, et la leucocytose polynuclée mal interprétée.

La ponction de la rate, telle qu'on la pratique actuellement et la trépanation de l'os tibial sont des moyens accessoires, mais qui apportent une grande lumière dans le diagnostic. Ils montrent l'hyperplasie myéloïde des centres hématopoïétiques et la présence dans ceux-ci des formes jeunes de la série blanche caractéristique de la leucémie myélogène ordinaire et manquant dans le sang. En plus, la discordance absolue des images du sang et des organes hématopoïétiques ainsi démontrée, confirme la nature myéloïde de l'affection.

PRONOSTIC

D'après les données cliniques précédant, il est clair que le pronostic de la leucémie à polynucléaires est particulièrement sombre et doit être tout à fait réservé.

Il dépend en grande partie du diagnostic de cette affection. Celle-ci non reconnue, le pronostic est très grave du fait de l'absence de traitement approprié et de possibilité d'une intervention chirurgicale intempestive.

Reconnue et traitée au contraire, la leucémie à po-

lynucéaires est susceptible d'une évolution lente et très prolongée.

TRAITEMENT

Comme nous l'avons laissé entrevoir déjà, au cours de cet exposé, le traitement de choix de la leucémie à polynucléaires, c'est la radiothérapie. C'est d'une façon purement empirique que Pusey (1902), puis Senn (1903) appliquèrent à la leucémie ce traitement. En mars 1904, Heineke publie les premières expériences où il a constaté l'action destructive des rayons X, sur le tissu lymphoïde normal et peu après, Aubertin et Beaujard décrivent les modifications immédiates du sang produites par l'irradiation des organes leucémiques.

L'étude pathogénique et clinique de l'action curative de la radiothérapie a été fixée par la thèse de Beaujard (1905), qui constitue une étude complète de la question.

L'action de la radiothérapie sur la leucémie myélogène à polynucléaires a pour effet de changer l'évolution de l'affection et de remettre le malade en état de guérison apparente. Elle provoque la diminution ou disparition de la grosse rate et du gros foie et le retour du sang à la normale (disparition de l'anémie, de la leucocytose polynuclée, de la réaction myéloïde).

Mais, par contre, dans les cas opérés par erreur (Observation I), l'affection continue à évoluer, malgré le traitement radiothérapique. La leucocytose s'ac-

croît et la polynucléose se complique d'une myélose importante, comme c'est le cas dans notre Observation I (70.000 gl. blancs, 25 % des myléocytes neutrophiles). Dans le cas des leucémies à polynucléaires, observées lors de la récidence des leucémies banales, le traitement consiste en injections de thorium et doit être appliqué précocement, sans attendre le retour d'une rate volumineuse ou d'une leucocytose bigarrée excessive.

Ce traitement par les injections de thorium a l'avantage : a) de toucher par voie circulatoire les centres hématopoïétiques dans leur totalité.

b) De ne pas épuiser l'action favorable de la radiothérapie, à laquelle il sera toujours nécessaire de recourir à un moment donné.

En tous cas, il paraît vraisemblable d'après E. Weil, que si l'on voulait s'adresser à la radiothérapie, c'est non à des applications sur la rate (qui n'existe plus et qui n'a point encore reparu), mais à des irradiations totales du corps qu'il faudrait recourir, en appliquant ou en modifiant la technique de Sluys.

OBSERVATIONS

I. Observation présentée à la Société de Biologie par le Prof. Rathery, en 1902

(Une splénomégalie de type myéloïde
sans myélocythémie)

M. X..., âgé de 60 ans, entre dans le service pour une tumeur de flanc gauche qui date de 16 mois. Il se plaint de pesanteur abdominale et de l'amaigrissement. Son ventre énorme permet de constater l'existence d'une grosse rate tombant dans la fosse iliaque et atteignant le pubis. Le sang montre à l'examen :

Numération globulaire

Globules rouges	3.698.000
Globules blancs	41.000
Hémoglobine : 68 %.	

Formule leucocytaire

Polynucléaires	79
Monos	19
Myélos neutros	2

Une splénectomie pratiquée fut suivie de mort 24 h. après l'intervention.

Autopsie. — La rate hypertrophiée (1.500 gr.) est d'aspect normal. A la coupe, hypertrophie énorme de la pulpe, où l'on trouve tous les éléments de la série myéloïde : myélo neutrophiles et éosinophiles, mastzellen, mégacaryocytes et de nombreuses hématies nucléées. La moëlle hyperplasieé et rouge contient de nombreux myélocytes, des mégacaryocytes et des hématies nucléées. Dans le foie on retrouve dans les espaces portes des îlots leucocytaires formés de mégacaryocytes, de myélocytes neutrophiles et éosinophiles et d'hématies nucléées. Métaplasie légère des ganglions.

II. *Observation publiée dans « Zeits für Rhin. Med. »
par H. Hirschfeld, en 1914*

(Die generalisierte aleukaemische myelose und
ihre stellung im system der leukaemischen
erkrankungen)

Mme X., âgée de 64 ans, sans antécédants pathologiques, vient consulter pour des douleurs dans le flanc gauche. Début de l'affection par sensation de pesantueur dans le flanc gauche cinq ans auparavant; depuis deux ans, douleurs spléniques avec irradiation vers le foie. A l'examen : femme pâle, porteuse d'une tumeur splénique atteignant l'arcade crurale et débordant de deux travers de doigt la ligne médiane. Sternum douloureux à la palpation. Pas de ganglions.

Numération globulaire

Globules rouges.....	2.920.000
Globules blancs.....	29.000
Hémoglobine : 75 %.	

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles.....	79
Monos	6
Lympho	15
Eosinophiles	0
Myelo	0
Présence d'hématies nucléées.	

Après un traitement arsenical inefficace, Hirschfeld porte le diagnostic de Maladie de Banti et fait opérer la malade qui meurt de faiblesse cardiaque trois heures après l'intervention.

Autopsie : Obésité, artériosclérose, légère néphrite chronique. Métaplasie myéloïde des os longs. Foie gros, anémié. Atrophie ganglionnaire. La rate, énorme est homogène et dure. Les follicules sont atrophiés. La pulpe a subi une transformation myéloïde totale. Nombreuses hématies nucléées. Le foie présente une infiltration cellulaire dans et entre les acinis par des myéloblastes, des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles. La moelle des os renferme un nombre considérable de myélocytes.

III. *Observation publiée par Merklen et H. Gounelle
dans la « Presse Médicale », le 12 novembre 1932*

(Sur la leucémie myéloïde à polynucléaires)

Sieg., 30 ans, batelier, souffrait depuis 1927 de gêne douloureuse dans l'hypochondre gauche, avec constipation; lorsqu'en 1929 il perçut une masse à ce niveau. Ce n'est toutefois que deux ans plus tard, en janvier 1931, qu'il se décida à se traiter à Duisbourg. On porta le diagnostic de leucémie avec splénomégalie. On pratiqua un traitement par les rayons et thorium X. Amélioration notable de quelques mois. Fin 1931, reprise des mêmes malaises. De passage à Strasbourg, Sieg... entre à la Clinique Médicale A. le 8 janvier 1932. Il dit ressentir la même sensation pénible qu'avant le traitement. Mais l'état général se manifeste excellent, à part une légère fatigue et un essoufflement facile à l'effort. L'ensemble est celui d'un homme robuste, à téguments et muqueuses bien colorés. Aucune anomalie à signaler, hors la grosse rate classique de la leucémie myéloïde, qui descend jusqu'à l'épine iliaque et offre son échancrure habituelle. Le foie déborde les fausses côtes de un travers de doigt seulement. Ventre souple.

L'examen du sang montre : G. R. 3.760.000; Hém. 60 %; G. B. 100.000; Poly 71,5; Myélocytes 15; Myéloblastes 2,5; Lympho 10; moyens Monos 0,5.

On institue un traitement radiothérapeutique de 12 séances à partir du 12 janvier.

La rate subit durant ce temps une diminution de volume rapide et considérable. Etat général toujours très bon. Pas de trace de fièvre. Augmentation de poids de 1 kg. 300 lors de la sortie de l'hôpital le 29 février avec formule leucocytaire :

Poly neutro.....	78
Myélocytes	2
Lymphocytes	16
Moyen monos.....	3
Monocytes	1

Mais le 12 mai 1932 le malade revient à l'hôpital. Il souffre d'une forte asthénie. Pâleur des téguments. La rate est redevenue très grosse, elle remplit une notable portion du ventre. Le foie est également augmenté de volume. Grosse tension abdominale. Température à 38° et qui monte ensuite à 40° en six jours. Pouls à 100, la tension artérielle 8,5-4,5.

La formule leucocytaire n'est plus identique avec ceux d'avance : Gl. R. 2.000.000; Hém. 50 %; Gl. B. 152.000 ; Poly neutro 35 % ; Myélocytes 19 ; Myéloblastes 40; Poly éosinophiles 2; Lympho 3; Hématies nucléées 2.

Le 26 mai épistaxis. Le 3 juin, au réveil, cécité absolue de l'œil gauche. L'examen ophtalmologique montre : veines remplies et sinueuses et artères filiformes. Pupille à bord flou par les hémorragies produites en nappe et flammèche.

Le 14 juin, hémiplégie gauche suivie de mort quelques heures plus tard.

IV. *Observation publiée par MM. E. Weil et G. Sée
dans la « Presse Médicale », le 9 juillet 1932.*

(La leucémie myélogène à polynucléaires
neutrophiles)

Mme Duf., 31 ans. Entre le 5 décembre 1930 dans le service du professeur Grégoire pour une tumeur abdominale qui fut considérée comme une tumeur du mésentère. Cette tumeur que la malade connaît depuis cinq mois ne cause de gêne que dans les efforts et les mouvements, sans autre retentissement sur la santé générale. L'opération montre qu'il s'agit en réalité d'une grosse rate de 2 kilog. 450, que l'examen microscopique fait reconnaître pour une rate de leucémie myélogène. Elle a perdu sa structure normale ; elle est formée d'une pulpe avec réticulum marqué renfermant uniquement des mononucléaires granuleux ou non ; ceux-ci sont surtout des mononucléaires neutrophiles et moins abondamment des mononucléaires éosinophiles ; en outre on trouve beaucoup d'hématies nucléées, normoblastiques et quelques éosinophiles adultes. Aucune discussion n'est possible sur le diagnostic histologique : il s'agit d'une rate leucémique myélogène banale. Or, les constatations hématologiques faites quelques jours après l'opération montrent : G. R. 2.000.000 ; Hém. 40 ; V. G. 1 ; G. B. 35.000 ; Poly. 77 ; Eos. 0,5 ; Baso 0,5 ; Moyens monos 4 ; Grs. monos 3 ; Promyélo. neu. 2 ; Myélo neutro 3 ; Méta-

myélo-neutro 10 ; Normoblastes 9 ; pour 100 leucocytes.

La plaie opératoire donne quelques jours plus tard naissance à une hémorragie qui nécessite une transfusion et des injections de sérum gélatiné. La guérison est lente, une injection de gélatine ayant produit un abcès qui doit être incisé et qui ne cicatrise que lentement. Mais peu à peu le sang se modifie : 19 janvier 1931 : G. R. 3.480.000; Hém. 70; V. G. 1; G. B. 67.000; Poly 52; Métamyélo neutr. 18; Myélo neutro 19; Promyélo neutr. 5; Monos. 5; Normoblastes 6 %.

12 février : G. R. 2.600.000; Hém. 60; V. G. 1; G. B. 30.000; Poly. 43; Eos. 3; Baso. 4; Monos. 11; Promyélo. neutr. 9; Myélo. neutro. 14; Métamyélo. neutro. 46.

La malade traitée par 200 gr. de foie de veau et la radiothérapie (11 séances) s'améliore et reprend 2 kil. Elle sort de l'hôpital le 22 février et revient se faire examiner.

17 mars : G. R. 4.430.000; Hém. 0,75; V. G. 0,84; G. B. 46.000; Poly. 42; Eos. 2; Baso. 3; Monos. 23; Promyélo. 3; Myélo. neutr. 16; Métamyélo 11.

En mai, la malade a engraisé, se trouve assez bien, mais le foie est devenu énorme et atteint la fosse iliaque. Continuation de la radiothérapie sur les os longs.

6 mai : G. R. 3.300.000; Hém. 80; V. G. 1,2; G. B. 52.000; Poly. 52; Eos. 3; Baso. 3; Monos. 4,5; Myélo neutro. 24; Myélo baso. 2; Métamyélo. 4,5; Hématies nucléées : 8 %, dont un mégaloblaste.

En juin, la malade se sent fatiguée, s'essouffle faci-

lement. Hémorragies quotidiennes des gencives et des fosses nasales. Elle part à la campagne et meurt au cours du mois d'août par aggravation de son état.

*V. Observation publiée par MM. E. Weil et G. Sée
dans la « Presse Médicale » du 9 juillet 1932*

(La leucémie myélogène à polynucléaires
neutrophiles)

M. H., 27 ans, entre à l'hôpital le 2 avril 1931 pour une tumeur du flanc gauche, dont il connaît l'existence depuis trois mois. Il se plaint de palpitations, dyspnée, d'effort, fatigue, pesanteur après les repas. Son ventre énorme permet de constater l'existence d'une grosse rate tombant dans la fosse iliaque et dépassant de deux travers de doigt la ligne médiane; hypertrophie homéomorphe de l'organe qui est ferme et non dur. Le foie déborde les côtes de trois travers de doigt. Pas d'ascite, de ballonnement, de circulation collatérale. Poids : 69 kilogr. Signe du lacet négatif. T. S. 9'. Coagulation : 25'. Bonne rétraction du caillot. Wasserman négatif.

G. R. 4.310.000 ; Hém. 90 ; V. G. 1 ; G. B. 40.000 ; Poly. 80 ; Eos. 2 ; Baso. 2 ; Monos. 10 ; Myélo. neutro. 5 ; Myélo éos. 2.

15 avril : G. R. 3.970.000 ; Hém. 80 ; V. G. 1 ; G. B. 45.000 ; Poly. 78 ; Eosi. 4 ; Monos. 4 ; Myélo neutro 5 ; Métamyélo neutro. 9.

La ponction de la rate montre le pourcentage suivant : Poly. (presque tous métamyélo), 65 ; Myélo. neutro. 15 ; Myélo. éosi. 2 ; Monos. 15 ; Eos. 3 ; rares hématies nucléées, normo et mégaloblastiques.

Le malade est soumis à la radiothérapie sur le diagnostic posé de leucémie myélogène à polynucléaires.

Le 22 juillet, la rate a diminué notablement, arrive à l'ombilic en bas et en dedans à deux travers de doigt de la ligne médiane. Elle a diminué de plus de moitié. Le foie a également beaucoup diminué. Le malade se sent bien, a repris ses forces et augmenté de 5 kilogr.

G. R. 4.970.000 ; Hém. 85 ; V. G. 0,85 ; G. B. 7.500 ; Poly. 56 ; Eos. 10 ; Poly. baso. 1 ; Monos. 15 ; Gds. monos. 4 ; Métamyélo. 14.

La transformation du malade sous l'influence de la radiothérapie, montre bien la nature leucémique de cette rate et de cette leucocytose.

En décembre, le malade, qui a cessé la radiothérapie depuis trois mois, présente les mêmes dimensions de la rate et du foie qu'en juillet. Il a encore engraisé de 2 kilogr. (75 kilogr.) ; G. R. 5.290.000 ; Hém. 90 ; V. G. 0,85 ; G. B. 8.400 ; Poly. 70 ; Eos. 10 ; Monos. 10 ; Gds. monos. 3 ; Métamyélo. 7.

On reprend la radiothérapie. Le foie disparaît. Même état de la rate. Reprise de 2 kilogr. (77 kilogr.).

En janvier : G. R. 5.630.000 ; Hém. 95 ; V. G. 0,85 ; G. B. 8.700 ; Poly. 82 ; Eos. 9 ; Baso. 2 ; Monos. 5 ; Métamyélo. 2.

En mars, toute l'amélioration persiste, le sang est

d'aspect normal. Mais la rate déborde toujours les fausses côtes de deux à trois travers de doigt.

L'évolution de l'affection et ce changement total obtenu par la radiothérapie prouvent bien la nature de l'affection. Il s'agit ici d'une leucémie myélogène véritable.

CONCLUSIONS

1° La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles est une forme de leucémie chronique, banale par son aspect clinique, mais exceptionnelle par les caractères du sang.

2° Elle est caractérisée par l'absence de l'hyperleucocytose bigarrée, si spéciale à la leucémie myélogène et par son remplacement par une hyperleucocytose polynuclée adulte. L'anémie est absente, ou bien il y a légère diminution du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine avec une valeur globulaire presque normale.

3° Ce qui nous prouve que la leucocytose polynuclée est de nature leucémique, c'est d'une part qu'en restant essentiellement polynuclée, elle se complète et s'enrichit en myélocytes avec l'évolution de l'affection et d'autre part, qu'elle diminue et disparaît comme les autres leucémies sous l'influence de la radiothérapie.

4° Cette leucémie semble être un stade préliminaire, plus ou moins long d'une leucémie ordinaire.

5° Au point de vue théorique, il existe, chez l'homme comme chez l'animal, une leucémie où le sang ne reflète pas l'image cellulaire des centres hématopoïétiques et que les myélocytes granuleux ou non sont capables de continuer leur évolution, et de donner dans le sang des formes adultes prédominantes.

6° En présence d'un malade présentant une splénomégalie ou une hépato-splénomégalie, l'examen hématologique et la ponction de la rate s'imposent. Ils démontrent la discordance entre l'image du sang et celui des organes hématopoïétiques dans le cas de leucémie à polynucléaires et font le diagnostic.

7° L'évolution de la leucémie à polynucléaires est lente et progressive. Elle est toujours fatale par suite de transformation tôt ou tard en leucémie banale ou aigüe.

8° Le traitement consiste à la radiothérapie, qui fait disparaître ou atténue tous les signes physiques ou fonctionnels anormaux et remet le malade de façon momentanée en bonne santé.

9° L'étiologie et la pathogénie de la leucémie à polynucléaires, comme pour toutes les leucémies, ne sont pas encore exactement connues.

10° Au point de vue pratique, il est capital pour le médecin comme pour le malade, qu'on reconnaisse

comme leucémie myélogène une splénomégalie ou une hépato-splénomégalie caractérisée seulement par une hyperleucocytose considérable polynuclée, avec ou sans réaction myélogène associée, puisque d'une part, la chirurgie fait courir les plus grands dangers aux malades qu'elle ne guérit pas, et que d'autre part, la radiothérapie les remet en bon état de santé apparente.

11°. Au point de vue scientifique, l'existence d'une leucémie myélogène à polynéutrophiles, remet en question, avec des arguments neufs, la question plus complexe de celle d'une autre forme adulte également, la leucémie myélogène à éosinophiles.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY.

Vu : le Président de thèse,
A. CLERC.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (Ch.). — Origine myélogène de la leucémie aigüe. *Semaine Médicale*, 1905, p. 277.

— Pathologie du glob. rouge. *Nouveau traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, p. 193.

AUBERTIN et GIROUX. — La leucémie à éosinophiles existe-t-elle? *Presse Médicale*, 1921, p. 315.

CHARLIER (J.) et LEVRAT (M.). — La grande éosinophilie sanguine. *Le sang*, n° 1, 1931.

CLERC. — Pathologie du globule blanc. *Nouveau traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, p. 262, 352, 409.

GOIA (S.) (Roumanie). — Un cas de myélose aleucémique aboutissant par l'évolution à la myélose leucémique. *Archives des Mal. du cœur*, 1926, p. 167.

HIRSCHFELD (H.). — Die generalisierte aleukaemische myelose und ihre stellung im system der leukae-mischen erkrankungen. *Zeits. für Klin. Med.*, 1914, t. XXX, p. 126-173.

MERKLEN et WOLF (M.). — La libération globulaire. *Presse Médicale*, n° 20, 8 mars 1930.

MERKLEN et GONNELLE (H.). — Sur la leucémie myéloïde à polynucléaires. *Presse Médicale*, n° 91, 12 nov. 1932.

MÉNÉTRIE et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde, 1905.

RATHÉRY. — Une splénomégalie de type myéloïde sans myélocythémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, p. 138.

VIDAL. — Pathologie du globule blanc. *Traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, p. 143.

WEIL (P.-E.) et CLERC. — Contribution à l'étude de leucémie du chien. *Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1905.

— La leucémie des animaux. *Presse Médicale*, 9 septembre 1905.

WEIL (P.-E.) et GEORGE SÉE. — La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles. *Presse Médicale*, 9 juillet 1932, p. 1071.

WEIL (P.-E.). — La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles. *Le sang*, n° 5, 1933.

— Un cas de leucémie myélogène à polynucléaires sans splénomégalie. *Bulletin de Soc. Méd.*, 28 avril 1933, n° 14.

— Pathologie des organes hématopoïétiques. *Nouveau traité de Médecine*, 1927, fasc. IX, p. 544.

WEIL (P.-E.) et BLOCH (M.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. *Précis de Pathologie Médicale*, 1922, t. IV.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9
Introduction	10
Historique	11
Etude clinique.....	16
Etiologie	
Symptomatologie	
Forme clinique	
Marche et évolution	
Anatomie pathologique.....	26
Pathogénie	30
Diagnostic, pronostic, traitement.....	35
Observations	40
Conclusion	50
Bibliographie	53

